

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ramipril Sandoz 2,5 mg comprimés
Ramipril Sandoz 5 mg comprimés
Ramipril Sandoz 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ramipril Sandoz 2,5 mg comprimés: 1 comprimé contient 2,50 mg de ramipril

Ramipril Sandoz 5 mg comprimés: 1 comprimé contient 5 mg de ramipril

Ramipril Sandoz 10 mg comprimés: 1 comprimé contient 10 mg de ramipril

Pour les excipients, voir rubrique 6.1 Liste des excipients

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Ramipril Sandoz 2,5 mg comprimés: comprimé oblong (15x6,5mm), jaune pâle, moucheté, rainuré d'un côté.

Ramipril Sandoz 5 mg comprimés: comprimé oblong (15x6,5mm), rose pâle, moucheté, rainuré d'un côté.

Ramipril Sandoz 10 mg comprimés: comprimé oblong (15x6,5mm), blanc, rainuré d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension essentielle
- Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients de plus de 55 ans présentant un risque cardiovasculaire accru (par exemple coronaropathie, crise cardiaque ou artérite périphérique) ou les diabétiques de type II âgés de plus de 55 ans présentant au moins un facteur de risque supplémentaire (microalbuminurie, hypertension, cholestérol total élevé, faible taux de cholestérol HDL ou tabagisme)
- Réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde

4.2 Posologie et mode d'emploi

Généralités:

Une hypotension excessive peut être observée au début d'un traitement de ramipril, surtout chez les patients en déplétion sodique et/ou hypovolémie (par exemple en raison de vomissements, de diarrhée ou de traitement avec des diurétiques), les patients souffrant d'insuffisance cardiaque – surtout après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde – ou d'hypertension sévère.

Si possible, la déplétion sodique et/ou l'hypovolémie doit être corrigée ou un traitement diurétique existant doit être arrêté ou suspendu 2 à 3 jours avant le début d'un traitement de ramipril (toutefois chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, cette solution doit être pesée par rapport au risque d'hypervolémie). Chez ces patients, le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible de 1,25 mg de ramipril le matin.

Ces patients doivent être contrôlés au minimum toutes les 8 heures par un médecin après administration de la première dose mais aussi après toute augmentation de la dose de ramipril et/ou d'un diurétique de l'anse afin d'éviter toute réaction orthostatique incontrôlée.

Chez les patients souffrant d'hypertension maligne ou en cas d'insuffisance cardiaque – et plus particulièrement encore après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde – le traitement de ramipril doit être instauré en milieu hospitalier.

Administration:

Les comprimés peuvent être pris en dehors des repas avec un verre d'eau.

Les comprimés ne peuvent pas être écrasés ni croqués.

Traitement de l'hypertension essentielle

La dose initiale recommandée est de 1,25 - 2,5 mg de ramipril une fois par jour.

Selon la réponse individuelle, la posologie peut être augmentée après 2 à 3 semaines. Il est alors recommandé de doubler la dose. La dose d'entretien habituelle est de 2,5-5 mg par jour.

Selon la réponse du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg par jour ou un diurétique ou un autre antihypertenseur peut être ajouté à une dose de 5 mg de ramipril.

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients présentant une cardiopathie ou un diabète de type 2 avec facteurs de risque supplémentaires

La dose initiale recommandée est de 1,25 mg une fois par jour. Si le patient supporte bien le médicament, la dose peut être augmentée jusqu'à être doublée à intervalle de 2 à 3 semaines.

La dose d'entretien est de 5 mg par jour. La dose quotidienne maximum est de 10 mg de ramipril.

Réduction de la mortalité cardiovasculaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque légère à modérée après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde

Le traitement doit être instauré 3 à 10 jours après l'infarctus du myocarde. Le patient doit avoir une hémodynamique stable sans preuve d'ischémie permanente. La dose initiale est de 2 x 1,25 – 2,5 mg de ramipril par jour. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être contrôlées. Après minimum 2 jours, la dose peut être augmentée à 2,5 – 5 mg de ramipril deux fois par jour. La dose cible est de 5 mg de ramipril deux fois par jour. La dose quotidienne maximum est de 10 mg.

Posologie en cas de troubles de la fonction rénale ou hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le schéma posologique suivant est recommandé :

Clairance créatinique	Dose initiale	Dose maximum
> 50 ml/min	2,5 mg une fois par jour	10 mg par jour
20-50 ml/min	1,25 mg une fois par jour	5 mg par jour
< 20 ml/min	1,25 mg tous les deux jours	2,5 mg par jour

Pour les patients souffrant de troubles de la fonction hépatique, voir 4.4 "Avertissements et précautions particulières d'emploi".

Utilisation chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, la posologie doit être adaptée sur la base de la fonction rénale du patient (voir plus haut).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Pour cette raison, l'utilisation de ramipril n'est pas recommandée chez ceux-ci.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au ramipril ou à un autre inhibiteur ECA ou à un des excipients contenus dans le médicament.
- Antécédents d'œdème angioneurotique lié à un traitement antérieur avec un inhibiteur ECA.
- Angioœdème héréditaire ou idiopathique.
- Sténose artérielle rénale (bilatérale) importante sur le plan hémodynamique ou unilatérale si un seul rein fonctionne.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (Voir 4.6 "Grossesse et allaitement").

4.4 Avertissements et précautions particulières d'emploi

Hypotension symptomatique:

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients souffrant d'hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus qui prennent du ramipril, une hypotension est plus susceptible de se produire lorsque le patient est en déplétion volémique, suite, par exemple, à un traitement diurétique, à une restriction sodée dans le cadre d'un régime, une dialyse ou des diarrhées ou vomissements, ou encore souffre d'une hypertension rénine-dépendante sévère. (Voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interaction" et 4.8 "Effets indésirables").

L'hypotension symptomatique est observée chez les insuffisants cardiaques avec ou sans insuffisance rénale. Elle est observée le plus souvent chez les patients souffrant de formes d'insuffisance cardiaque grave se traduisant par la prise de doses élevées de diurétiques de l'anse, d'une hyponatrémie ou de troubles de la fonction rénale. Chez les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et les adaptations de dose doivent être soigneusement contrôlées. Des considérations similaires sont également d'application chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire. Chez ces patients, une baisse exagérée de la tension artérielle peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit être couché et, si nécessaire, une solution physiologique doit être administrée par voie intraveineuse. Une réaction hypotensive temporaire ne contre-indique pas la poursuite du traitement de ramipril. Le traitement de ramipril peut habituellement être poursuivi sans problème lorsque la tension artérielle est remontée après expansion volémique.

Chez certains insuffisants cardiaques ayant une tension artérielle normale ou basse, on peut observer une baisse plus importante de la tension artérielle systémique sous ramipril. Il s'agit d'une réaction à laquelle il faut s'attendre et qui ne justifie généralement pas l'arrêt du traitement. Lorsque l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

Hypotension dans l'infarctus aigu du myocarde

Le traitement de ramipril ne doit pas être instauré chez les patients ayant fait un infarctus aigu du myocarde qui, après traitement avec un vasodilatateur, sont à risque de nouvelle détérioration hémodynamique sévère. Il s'agit des patients ayant une tension artérielle systolique de ≤ 100 mmHg ou des patients en choc cardiogénique. Les 3 premiers jours qui suivent l'infarctus, la posologie doit être diminuée lorsque la tension artérielle systolique est de 120 mmHg ou moins. Lorsque la tension artérielle systolique est de 100 mmHg ou moins, la dose d'entretien doit être temporairement ramenée à 5 mg ou à 2,5 mg. Si l'hypotension

persiste (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus de 1 heure), le traitement de ramipril doit être arrêté.

Sténose aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme tous les autres inhibiteurs ECA, le ramipril doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une sténose mitrale ou d'obstruction du flux ventriculaire gauche, et notamment d'une sténose de l'aorte ou d'une cardiomyopathie hypertrophique. Dans les cas significatifs sur le plan hémodynamique, le ramipril ne doit pas être administré.

Troubles de la fonction rénale

En cas de troubles de la fonction rénale (clairance créatinique < 50 ml/min), la dose initiale de ramipril doit être adaptée à la clairance créatinique du patient (voir 4.2. Posologie et mode d'emploi). La posologie doit ensuite être adaptée à la réponse du patient. Chez ces patients, la kaliémie et la créatinine doivent être régulièrement contrôlées.

Insuffisance cardiaque

Chez les insuffisants cardiaques, l'hypotension provoquée par l'instauration d'un traitement aux inhibiteurs ECA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Dans ces cas, une insuffisance rénale aiguë, le plus souvent réversible, peut être observée.

Sténose des artères rénales

Chez certains patients souffrant de sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose d'une seule artère en cas d'un seul rein fonctionnel, traitée avec des inhibiteurs ECA, on peut observer une augmentation de l'urémie et de la créatinine sérique. Dans la majorité des cas, ces sténoses ont été réversibles après arrêt du traitement. Ils ont surtout été observés chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Une hypertension rénovasculaire concomitante augmente le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale sévères. Chez ces patients, le traitement de ramipril doit être instauré sous surveillance médicale à de faibles doses et l'augmentation de la dose doit se faire avec prudence. Etant donné qu'un traitement diurétique peut mener aux situations décrites plus haut, l'administration de ces médicaments doit être arrêtée et la fonction rénale doit être contrôlée pendant les premières semaines de traitement de ramipril.

Patients hypertendus

Certains patients hypertendus sans pathologie rénovasculaire préexistante démontrable présentent une augmentation habituellement modérée et temporaire de l'urémie et de la créatinine sérique, surtout lorsque le ramipril est administré en même temps qu'un diurétique. Cette situation est plus susceptible de se produire chez les patients présentant une maladie rénovasculaire préexistante. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du ramipril peuvent s'avérer indispensables.

Infarctus aigu du myocarde

En cas d'infarctus aigu du myocarde, le ramipril ne doit pas être administré aux patients présentant un trouble de la fonction rénale établi défini comme une créatinine sérique >177 micromol/l et/ou une protéinurie de > 500 mg/24 heures. Lorsque l'insuffisance rénale apparaît pendant le traitement de ramipril (créatinine sérique supérieure à 265 micromol/l ou doublement de la valeur avant traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement de ramipril.

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients souffrant d'hyperaldostéronisme primaire ne réagissent généralement pas aux antihypertenseurs qui agissent en inhibant le système rénine-angiotensine (voir rubrique 4.3 "Contre-indications").

Transplantation rénale

On ne dispose d'aucune expérience relative à l'utilisation de ramipril chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Pour cette raison, un traitement de ramipril n'est pas recommandé chez ces patients.

Patients sous hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été décrites chez des patients en dialyse avec des membranes à haut flux (par exemple AN 69) traités simultanément avec un inhibiteur ECA. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou le passage à une autre classe d'antihypertenseurs.

Hypersensibilité / angioedème

Un angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans de rares cas chez des patients traités avec des inhibiteurs ECA, y compris du ramipril. Cet angioedème peut apparaître à n'importe quel moment du traitement. En cas de survenue, l'administration de ramipril doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié ainsi qu'un contrôle rigoureux doivent être mis en place pour garantir la disparition complète des symptômes avant la sortie du patient. Même dans les cas dans lesquels il n'y a qu'un gonflement de la langue sans difficultés respiratoires, le traitement aux antihistaminiques et corticostéroïdes pouvant s'avérer insuffisant, il peut être nécessaire de prolonger la durée d'observation des patients.

L'angioedème du larynx ou de la langue a très rarement eu une issue fatale. En cas d'angioedème de la langue, de la glotte ou du larynx, les patients éprouvent généralement des difficultés respiratoires, surtout en cas d'interventions chirurgicales antérieures au niveau des voies respiratoires. Dans ces cas, un traitement d'urgence doit être instauré, qui peut comprendre, entre autres, l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de l'ouverture des voies respiratoires. Le patient doit être placé sous surveillance médicale étroite jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.

Les inhibiteurs ECA provoquent plus de cas d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Les patients présentant des antécédents d'angioedème non lié à un traitement aux inhibiteurs ECA peuvent présenter un risque accru d'angioedème lorsqu'ils sont traités avec des inhibiteurs ECA (voir 4.3 "Contre-indications")

Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des LDL

Des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital ont été observées dans de rares cas chez des patients traités avec des inhibiteurs ECA pendant une aphérèse des LDL avec du sulfate de dextran. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement l'utilisation d'inhibiteurs ECA avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Les patients qui prennent des inhibiteurs ECA pendant un traitement de désensibilisation (par exemple contre le venin d'hyménoptères) peuvent présenter des réactions anaphylactoïdes persistantes. Chez ces patients, ces réactions peuvent être évitées en arrêtant provisoirement l'administration d'inhibiteurs ECA mais des réactions de ce type sont néanmoins survenues lors de nouvelles administrations accidentelles.

Insuffisance hépatique

Les inhibiteurs ECA ont rarement été associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique sévère et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas encore élucidé. Les patients traités avec des inhibiteurs ECA, qui développent une jaunisse ou ont des enzymes hépatiques significativement élevées, doivent arrêter l'inhibiteur ECA et bénéficier d'un suivi médical adapté.

On peut noter chez des patients présentant des troubles de la fonction hépatique une diminution de la métabolisation du ramipril en son métabolite actif, le ramiprilate. On ne dispose pas de suffisamment d'expérience pour se prononcer sur la posologie à recommander.

Neutropénie / agranulocytose

Des cas de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients prenant des inhibiteurs ECA. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant pas d'autres facteurs de complication, la neutropénie est cependant rare. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement avec un inhibiteur ECA. Le ramipril doit être administré avec une prudence extrême chez les patients présentant des troubles vasculaires impliquant le collagène, sous traitement immunosuppresseur, sous traitement d'allopurinol ou de procainamide ou d'une combinaison de ces facteurs de complication, surtout en cas de trouble préexistant de la fonction rénale. Certains de ces patients développent en effet des infections graves et certains d'entre eux ne réagissent pas à un traitement intensif d'antibiotiques. Lorsque le ramipril est utilisé chez ces patients, il est conseillé de contrôler régulièrement le nombre de globules blancs et il convient d'informer les patients de tout signe pouvant indiquer une infection.

Races

Les inhibiteurs ECA provoquent plus de cas d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Comme tous les autres inhibiteurs ECA, le ramipril peut s'avérer moins efficace dans la baisse de la tension artérielle chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races, sans doute en raison d'une prévalence supérieure d'un faible taux de rénine chez la population hypertendue de race noire.

Toux

Des cas de toux ont été rapportés sous utilisation d'inhibiteurs ECA. Il s'agit d'une toux non productive, persistante, qui disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les inhibiteurs ECA doit être considérée comme faisant partie du diagnostic différentiel de la toux.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale importante ou qui sont traités pendant l'anesthésie avec des médicaments provoquant une hypotension, le ramipril peut inhiber la formation d'angiotensine II suite à la sécrétion compensatoire de rénine.

L'hypotension provoquée par ce mécanisme peut être corrigée par une expansion volémique.

Hyperkaliémie

On note chez certains patients traités avec des inhibiteurs ECA, y compris du ramipril, une augmentation de la kaliémie. Les insuffisants rénaux, les diabétiques ou les patients qui prennent également des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que les patients prenant d'autres médicaments qui sont liés à une augmentation de la kaliémie (notamment l'héparine) présentent un risque accru d'hyperkaliémie. Lorsque l'utilisation concomitante d'un des médicaments cités ci-dessus et de ramipril est considérée appropriée, un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction").

Diabétiques

Chez les diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant le premier mois de traitement avec un inhibiteur ECA (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction").

Lithium

L'association de lithium et de ramipril n'est généralement pas recommandée (voir 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction").

Enfants / patients sous dialyse /insuffisance cardiaque sévère après infarctus du myocarde

On ne dispose pas de suffisamment d'expérience en ce qui concerne l'administration de ramipril chez les enfants, chez les patients sous dialyse ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère après infarctus du myocarde.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions suivantes avec d'autres substances doivent être prises en compte en cas d'administration concomitante de ramipril.

Diurétiques d'épargne potassique ou suppléments de potassium

Les inhibiteurs ECA diminuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique (notamment la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de calcium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent provoquer une augmentation significative de la kaliémie. Lorsqu'une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie existante, elle doit être instaurée avec prudence et impose un contrôle régulier de la kaliémie (voir 4.4 "Avertissements et précautions particuliers d'emploi").

Diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur à doses élevées de diurétiques peut mener à une hypovolémie et un risque d'hypotension à l'instauration du traitement de ramipril (voir 4.4 "Avertissements et précautions particuliers d'emploi"). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique, par une expansion volémique, la prise de sel ou en instaurant le traitement avec une faible dose de ramipril.

Autres antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces médicaments peut renforcer l'effet hypotenseur du ramipril. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates ou autres vasodilatateurs peut entraîner une baisse supplémentaire de la tension artérielle.

Lithium

L'augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et de sa toxicité a été rapportée dans le cadre de l'utilisation concomitante de lithium et d'inhibiteurs ECA. La prudence est de mise si l'on administre simultanément du lithium et Ramipril. Si cette association est nécessaire, il convient de contrôler minutieusement les concentrations sériques de lithium pendant la période de traitement combiné (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")

Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques / anesthésiques / narcotiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs ECA peut entraîner une baisse supplémentaire de la tension artérielle (voir 4.4 "Avertissements et précautions particuliers d'emploi").

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'utilisation concomitante d'IEC et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (inhibiteurs sélectifs de la COX-2, acide acétylsalicylique (>3g/jour) et AINS non sélectifs) peut induire une réduction de l'effet antihypertenseur.

L'utilisation concomitante d'un IEC peut entraîner un risque majoré de dégradation de la fonction rénale, en ce compris une insuffisance rénale aiguë et une augmentation du taux de potassium sérique, surtout chez les patients ayant déjà une mauvaise fonction rénale.

L'association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de suivre la fonction rénale dès le début du traitement combiné, et périodiquement par la suite.

Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide ou cytostatiques
Augmentation du risque de leucopénie.

Sympathicomimétiques

Les sympathicomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des inhibiteurs ECA.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ECA et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant et partant un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est plus fréquent au cours des premières semaines de traitement combiné et chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale.

Alcool

Le ramipril peut renforcer l'effet de l'alcool.

Sel

L'augmentation de la consommation de sel peut perturber l'effet antihypertenseur du ramipril.

L'utilisation concomitante de triméthoprim ou de triméthoprim-sulfaméthoxazol (en raison de l'action de type amiloride du triméthoprim sur les tubules distaux) et d'inhibiteurs ECA peut entraîner une hyperkaliémie.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le ramipril ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Si une grossesse est souhaitée ou constatée, il faut passer le plus rapidement possible à un autre traitement. On ne dispose pas d'études contrôlées sur les inhibiteurs ECA dans ce cadre chez l'homme mais un nombre limité de cas d'exposition au ramipril pendant le premier trimestre de la grossesse n'a pas montré de malformations clairement liées à une toxicité fœtale, comme décrit ci-dessous.

Le ramipril est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir 4.3 "Contre-indications").

Lorsque des inhibiteurs ECA sont utilisés à long terme pendant les deuxième et troisième trimestres, ils peuvent engendrer une toxicité pour le fœtus humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, ralentissement de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie (voir aussi 5.3 "Données de sécurité pré-cliniques").

Dans le cas où le ramipril est utilisé à partir du deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée.

Allaitement

Les tests effectués sur les mammifères ont montré que le ramipril passe dans le lait maternel.

En cas d'utilisation de ramipril pendant l'allaitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci afin d'éviter que le nourrisson ne soit exposé à de faibles quantités de ramipril.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le ramipril exerce un effet léger à modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une forte diminution de la tension artérielle peut altérer la concentration et les réflexes du patient et donc sa capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Cet effet est plus important en début de traitement ou en cas de consommation concomitante d'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés sous traitement de ramipril et d'autres inhibiteurs ECA aux fréquences suivantes :

Très fréquents ($\geq 10\%$), fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$), occasionnels ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rares ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), très rares, y compris rapports de cas isolés ($< 0,01\%$).

Maladies du système sanguin et lymphatique

Rares : diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux d'hématocrite

Très rares : dépression médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique (peut-être liée à un déficit en G6PDH), lymphadénopathie, maladie auto-immune.

Maladies alimentaires et métaboliques

Très rares : hypoglycémie

Maladies du système nerveux et troubles psychiques

Fréquents : vertiges, céphalées

Occasionnels : changements d'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil

Rares : confusion mentale

Maladies cardiaques et des vaisseaux sanguins

Fréquents : effets orthostatiques (y compris hypotension), syncope, douleur thoracique, angor

Occasionnels : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, peut-être en raison d'une hypotension excessive chez les patients à risque accru (voir 4.4 "Avertissements et précautions particulières d'emploi"), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud

Maladies du système respiratoire, du thorax et du médiastin

Fréquents : toux

Occasionnels : rhinite, dyspnée

Très rares : bronchospasmes, sinusite, alvéolite allergique / pneumonie éosinophile

Maladies du système gastro-intestinal

Fréquents : diarrhée, vomissements

Occasionnels : nausées, douleur abdominale et indigestion, anorexie

Rares : sécheresse de la bouche

Très rares : pancréatite, hépatite – soit hépatocellulaire, soit cholestatique – jaunisse, angioedème intestinal

Maladies du tissu cutané et sous-cutané

Occasionnels : éruption, prurit

Rares : hypersensibilité / œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir 4.4 "Avertissements et précautions particulières d'emploi"), urticaire, alopecie, psoriasis

Très rares : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe

Un ensemble de symptômes qui peut comprendre l'un des symptômes suivants a été rapporté : fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie / arthrite, taux décelable d'anticorps antinucléaires (ANA), augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges (ESR), éosinophilie et leucocytose, éruption, photosensibilité ou autres maladies de la peau.

Maladies des reins et des voies urinaires

Fréquents : dysfonction rénale

Rares : urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rares : oligurie, anurie

Maladies du système de la reproduction et des seins

Occasionnels : impuissance

Rares : gynécomastie

Maladies générales et troubles au niveau du site d'administration

Occasionnels : fatigue, asthénie

Paramètres de laboratoire

Occasionnels : augmentation de l'urémie, augmentation de la créatinine sérique, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie

Rares : augmentation de la bilirubine sérique, hyponatrémie

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent être observés : hypotension sévère, stupeur, perturbation de l'équilibre électrolytique et insuffisance rénale. Le traitement dépend de la quantité absorbée, du délai écoulé depuis l'absorption ainsi que du type et de la gravité des symptômes.

En cas d'absorption récente, on peut essayer d'éliminer le ramipril qui n'a pas encore été absorbé par un lavage d'estomac. Ce lavage d'estomac ne doit pas entraîner le report de l'administration de charbon activé pour absorber le ramipril. L'utilisation de laxatifs, par exemple de sulfate de sodium pour accélérer l'élimination, peut également être envisagée.

Les fonctions vitales doivent être étroitement surveillées et, le cas échéant, soutenues. En cas d'hypotension, l'administration de catécholamines et d'angiotensine II peut être envisagée, de même que la correction de la volémie et de la déplétion sodique.

On ne dispose d'aucune expérience sur l'efficacité de la diurèse forcée, du changement de pH de l'urine, de l'hémodilution ou de l'hémodialyse pour accélérer l'élimination du ramipril ou du ramiprilate. En cas d'hémodilution ou d'hémodialyse, il faut tenir compte des éléments figurant à la rubrique 4.4 "Avertissements et précautions particulières d'emploi". L'hémodialyse n'est en principe pas nécessaire sauf si d'autres raisons la justifient, notamment une insuffisance rénale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: inhibiteurs ECA ; Code ATC: C09AA05

Mécanisme d'action

Le ramiprilate, le métabolite actif du ramipril, est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Dans le plasma et les tissus, cette enzyme catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictive active et la dégradation de la bradykinine, un vasodilatateur actif. La diminution de la formation d'angiotensine II et l'inhibition de la dégradation de la bradykinine peuvent mener à une vasodilatation. L'angiotensine II stimule aussi la libération d'aldostérone tandis que le ramiprilate fait baisser la sécrétion d'aldostérone. Une augmentation de l'activité bradykinine peut favoriser l'effet

cardioprotecteur et l'effet protecteur sur l'endothélium observés dans les tests sur l'animal. Jusqu'à présent, il n'a pas été prouvé dans quelle mesure cet effet peut être à la base de certains effets indésirables (par exemple la toux irritative).

Le ramipril fait considérablement baisser la résistance artérielle périphérique. Le flux plasmatique rénal et la filtration glomérulaire ne sont habituellement pas notablement modifiés.

Chez les patients hypertendus, le ramipril entraîne une baisse de la tension artérielle aussi bien en position debout qu'en position couchée sans augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque. Chez la majorité des patients, l'effet antihypertenseur apparaît 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique et l'effet maximum est atteint 3 à 6 heures après la prise. Cet effet persiste jusqu'à 24 heures après la prise d'une dose unique. La réponse tensionnelle maximum est habituellement atteinte après 3-4 semaines de traitement régulier. Il a été montré que l'effet antihypertenseur persiste en cas de traitement à long terme (2 ans). L'arrêt soudain du ramipril n'entraîne pas d'augmentation rapide ou significative de la tension artérielle.

5.2 Données pharmacocinétiques

Le ramipril est un précurseur qui subit un important effet de premier passage hépatique essentiel à la formation du ramiprilate, son métabolite actif. L'hydrolyse se fait principalement dans le foie. La biodisponibilité d'une dose orale de ramipril après activation / métabolisation de ce promédicament est d'environ 20%.

Sur une dose orale de 10 mg radiomarkée de ramipril, 40% se retrouvent dans les fèces et 60% sont éliminées dans l'urine.

Après absorption orale, le ramipril est rapidement résorbé. La prise de nourriture a peu d'effet sur l'absorption du ramipril. La concentration plasmatique de pointe du ramiprilate est atteinte 2 à 4 heures après la prise d'une dose orale de ramipril.

Le temps de demi-vie d'élimination du ramiprilate est de 13 à 17 heures à l'état d'équilibre. Son volume de distribution est d'environ 6 l/kg. La liaison protéine du ramiprilate est d'environ 56%.

Chez les volontaires sains âgés de 65-76 ans, les propriétés pharmacocinétiques du ramiprilate sont identiques à celles observées chez les jeunes volontaires sains.

L'excrétion rénale de ramiprilate baisse chez les insuffisants rénaux et la clairance rénale du ramiprilate est liée à la clairance créatinique.

Les troubles de la fonction hépatique font baisser la formation de ramiprilate.

L'administration quotidienne de 5 mg de ramipril pendant deux semaines n'a entraîné d'accumulation significative du ramipril ou du ramiprilate ni chez les adultes sains, ni chez les patients hypertendus, y compris ceux souffrant d'insuffisance rénale.

5.3 Données pré-cliniques de sécurité

Les études expérimentales sur l'animal ont montré que le ramipril exerçait des effets liés à sa classe pharmacologique et que des doses élevées entraînent une dégénérescence des tubules rénaux. Aucun effet tératogène n'a été observé. La phytotoxicité liée à l'effet pharmacologique du ramipril peut être induite chez le lapin et la souris. Le ramipril n'est pas mutagène et les études de carcinogénicité ont donné des résultats négatifs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline

Amidon prégélatinisé
Dioxyde de silicium précipité
Hydrochlorure de glycine
Glycérol dibéhenate
Ramipril Sandoz 2,5 mg contient également : oxyde de fer jaune (E172) et Ramipril Sandoz 5 mg: oxyde de fer rouge (E172) comme colorant.

6.2 Incompatibilités

Pas d'application.

6.3 Durée de conservation

Films thermosoudés aluminium / aluminium: 3 ans
Plaquettes thermoformées aluminium / aluminium: 2 ans
Piluliers PP avec fermeture en HDPE : 2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C. Conserver dans l'emballage d'origine

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Films thermosoudés aluminium / aluminium
Plaquettes thermoformées aluminium / aluminium.
Piluliers PP avec fermeture en HDPE.

Conditionnements

Films thermosoudés : 14, 28, 56 et 98 comprimés

Plaquettes thermoformées : 14, 28, 56 et 98 comprimés

Piluliers : 20, 28, 30, 50, 100 et 250 comprimés

Il se peut que tous les conditionnements ne soient pas commercialisés.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'instructions particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:

Sandoz s.a.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ramipril Sandoz 2.5 mg : 1472 IS 147 F3 (plaquettes thermoformées) - 1472 IS 148 F3 (piluliers), 1472 IS 372 F3 (films thermosoudés)

Ramipril Sandoz 5 mg : 1472 IS 149 F3 (plaquettes thermoformées) – 1472 IS 150 F3 (piluliers), 1472 IS 373 F3 (films thermosoudés)

Ramipril Sandoz 10 mg : 1472 IS 151 F3 (plaquettes thermoformées) – 1472 IS 152 F3 (piluliers), 1472 IS 374 F3 (films thermosoudés)

9. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE

Exclusivement sur prescription médicale

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de la première autorisation: 30/01/2006

B. Date du renouvellement de l'autorisation: 05/12/2010

11. DATE DE LA DERNIERE MISE A JOUR / APPROBATION DU RCP

A. Date de la dernière mise à jour du RCP :janvier 2007

B. Date de la dernière mise à jour du RCP: